

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
10 DE 44 18 096 A 1

51 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
C 07 D 475/04  
C 07 D 475/08  
A 61 K 31/505  
C 12 N 9/99  
C 12 N 9/88

21 Aktenzeichen: P 44 18 096.9  
22 Anmeldetag: 24. 5. 94  
43 Offenlegungstag: 30. 11. 95

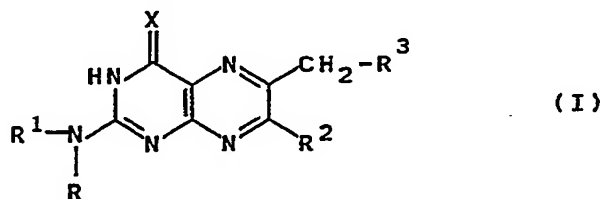
DE 44 18 096 A 1

71 Anmelder:  
Cassella AG, 60386 Frankfurt, DE

72 Erfinder:  
Pfleiderer, Wolfgang, Prof. Dr. Dr.h.c., 78464  
Konstanz, DE; Schmidt, Harald, Dr., 97337  
Dettelbach, DE; Henning, Rainer, Dr., 65795  
Hattersheim, DE

54 Verwendung von Pteridin-Derivaten als Hemmstoffe der NO-Synthase

57 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von  
Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I,



in der X für O, NH oder N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkanoyl steht, R<sup>3</sup> für den  
Rest -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> oder -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup> steht und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>,  
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und m die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen  
haben, die Hemmstoffe der Stickstoffmonoxid-Synthase  
sind, zur Behandlung von Krankheiten, die durch einen  
erhöhten Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.

DE 44 18 096 A 1

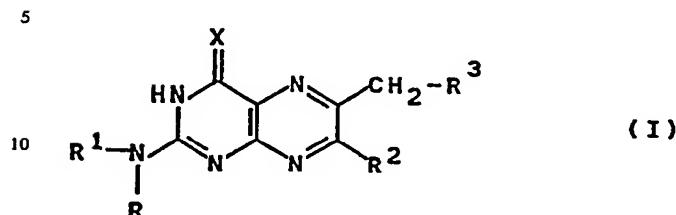
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 10. 95 508 048/117

15/32

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I,



15 die aufgrund ihrer Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Stickstoffmonoxid-Produktion wertvolle Arzneimittel zur Vorbeugung und Bekämpfung von Krankheitszuständen sind, die durch einen gestörten Stickstoffmonoxid-Spiegel gekennzeichnet sind.

Stickstoffmonoxid (NO) spielt in verschiedensten physiologischen Prozessen eine bedeutende Rolle (siehe z. B. R. Henning, Nachr. Chem. Tech. Lab. 41 (1993), 413; H. H. H. W. Schmidt et al., Biochim. Biophys. Acta 1178 (1993), 153). Es wirkt z. B. relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und ist auf diese Weise maßgeblich an der Regulierung des Blutdrucks beteiligt, es steuert über eine Hemmung der Thrombocytenaggregation die Blutgerinnung, und es ist beispielsweise im Gehirn als Neurotransmitter in den Aufbau des Langzeitgedächtnisses involviert. In den NANC-Nerven des peripheren Nervensystems fungiert NO ebenfalls als Botenstoff. Die zelltoxische Wirkung des NO wird von Macrophagen für die Infektionsabwehr ausgenutzt.

25 Endogenes NO wird mit Hilfe mindestens drei verschiedener NO-Synthase-Isoenzyme aus Arginin gebildet (siehe z. B. J. F. Kerwin Jr. und M. Heller, Med. Res. Rev. 14 (1994), 23). Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer Lokalisation im Organismus, ihrer Regulierbarkeit durch  $\text{Ca}^{2+}$ /Calmodulin sowie ihrer Induzierbarkeit durch Endotoxine und Cytokine. Die konstitutiven, calciumabhängigen NO-Synthasen finden sich beispielsweise in Endothel (Typ III) und im Gehirn (Typ I) und sind dort in die Regulation von Blutdruck und -gerinnung bzw. in Reizleitungsprozesse involviert. Die cytokin-induzierbare, calciumunabhängige Isoform (Typ II) tritt in Macrophagen, Glattmuskelzellen und Hepatocyten auf. Sie ist in der Lage, über einen langen Zeitraum relativ große Mengen NO zu produzieren und wird für entzündliche Prozesse und die zelltoxische Aktivität der Macrophagen verantwortlich gemacht.

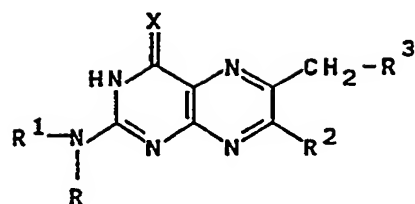
35 Ein gestörter NO-Haushalt hat schwerwiegende Erkrankungen und Schädigungen zur Folge. So führt die exzessive Bildung von NO im septischen oder hämorrhagischen Schock zu massiven pathologischen Blutdruckabfällen. Übersteigerte NO-Produktion ist an der Entstehung von Typ-1-Diabetes und Atherosklerose beteiligt und scheint auch für die glutamatinduzierte Neurotoxizität nach cerebraler Ischämie verantwortlich zu sein. Hohe NO-Konzentrationen können darüberhinaus durch Desaminierung von Cytosin zu DNA-Schädigungen führen. Beispiele für Erkrankungen, die durch einen Mangel an endogenem NO mittelbar oder unmittelbar hervorgerufen werden, sind arterieller Bluthochdruck, Störungen der Hämostase, koronare Herzkrankheit und die erektile Dysfunktion.

Der Ansatz, eine Modulation der NO-Produktion zur Behandlung dieser Krankheitsbilder zu verwenden, wurde bislang nur mit Hilfe von Arginin-Analoga realisiert. (GB-A-2240041; WO-A-93/13055). Als weitere potentielle NO-Synthase-Hemmstoffe werden in der Literatur N-Iminoethylornithin (McCall et al, Br. J. Pharmacol. 102 (1991), 234), Aminoguanidin (T. P. Misko et al, Eur. J. Pharmacol. 233 (1993), 119; EP-A-547588) und 7-Nitroindazol (P. K. Moore et al, Br. J. Pharmacol. 108 (1993), 296) diskutiert.

45 Verschiedene Pteridin-Derivate kommen in der Natur vor, und auch Verwendungen von Pteridin-Derivaten als Pharma-Wirkstoffe sind beschrieben. Das Zytostatikum Methotrexat ist ein Pteridin-Derivat. In der EP-B-290819 ist die Verwendung von Pteridinen, darunter auch solchen der allgemeinen Formel I, in denen  $\text{R}^3$  für Hydroxy steht, für die Behandlung kognitiver Pathologien offenbart. Für Untersuchungen an der NO-Synthase, die sich mit mechanistischen Fragestellungen beschäftigten, wurden bislang vor allem hydrierte Pteridin-Derivate verwendet (siehe z. B. Kwon et al. (J. Biol. Chem. 264 (1989), 2049) oder Giovanelli et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 (1991), 7091)). Danach stimuliert Tetrahydrobiopterin die NO-Produktion und ist ein Cofaktor der NO-Synthasen. Eine Stimulation der NO-Produktion wurde auch für das 7,8-Dihydrobiopterin gefunden. Über eine Erhöhung der NO-Synthase-Aktivität durch 6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin berichten Hevel und Marletta (Biochemistry 31 (1992), 7160). Nicht hydrierte Pteridine, wie etwa Biopterin, Pterin, Folsäure oder 6-Hydroxymethylpterin zeigten in solchen Untersuchungen keine signifikanten Effekte (Stuehr et al., J. Biol. Chem. 264 (1989), 20496).

50 Überraschend wurde nun gefunden, daß Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I insbesondere hemmend die endogene NO-Produktion modulieren und somit als Arzneimittel bei Krankheiten geeignet sind, die durch einen überhöhten NO-Spiegel charakterisiert sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I,



(I)

in der

X für O, NH oder N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl steht;

R für Wasserstoff steht und

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl steht oder R und R<sup>1</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Dimethylaminomethylenaminogruppe bilden;

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy oder Amino steht;

R<sup>3</sup> für den Rest -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> oder S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, wobei m für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht, steht;

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, Cyclohexyl, Benzyl, unsubstituiertes oder durch Chlor oder den Rest -COR<sup>8</sup> substituiertes Phenyl, unsubstituiertes oder am Stickstoff durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylreste substituiertes Aminocarbonylmethyl, 2-Methoxyethyl, den (2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl-Rest oder den Rest -COR<sup>9</sup> steht;

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Chlorethyl, Benzyl, Pyridylmethyl, Phenylethyl, Pyridylethyl oder Acetyl steht;

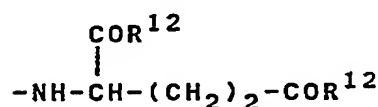
R<sup>6</sup> unabhängig von der Bedeutung von R<sup>5</sup> für die für R<sup>5</sup> angegebenen Bedeutungen steht oder, wenn R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht, auch für Cyclohexyl, 3-(2-Ethoxyethoxy)propyl, Benzyl, das am Phenylring ein oder zwei Chloratome oder den Rest -COR<sup>10</sup> trägt, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, den Rest -COR<sup>10</sup> oder den Rest -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-COR<sup>10</sup> steht;

R<sup>7</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Benzyl, unsubstituiertes oder durch Chlor, den Rest -COR<sup>8</sup> oder den Rest -CO-O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiertes Phenyl oder für Naphthyl steht;

R<sup>8</sup> für Hydroxy, Methoxy, Amino oder R<sup>10</sup> steht;

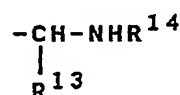
R<sup>9</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkoxy oder R<sup>11</sup> steht;

R<sup>10</sup> für den Rest



steht;

R<sup>11</sup> für den Rest



steht;

R<sup>12</sup> für Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkoxy steht;

R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Benzyl steht;

R<sup>14</sup> für Wasserstoff oder Benzyloxycarbonyl steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, die durch einen erhöhten Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.

Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie in anderen Gruppen, beispielsweise in Alkoxy-, Alkylmercapto-, Alkoxycarbonyl- oder Alkanoylgruppen auftreten. Beispiele für Alkylgruppen, die in den erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der allgemeinen Formel als solche, also als (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- oder (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, oder in anderen Gruppen auftreten können, sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl-, n-Butyl, i-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl. Beispiele speziell für (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl sind Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, n-Valeroyl, 3-Methyl-n-butyryl oder 2, 2-Dimethylpropionyl, Beispiele für (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkoxy sind Methoxy und Ethoxy.

Ein Pyridylrest kann ein 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl- oder 4-Pyridylrest sein, bevorzugt ist er ein 2-Pyridylrest. Ein Phenylrest, der einen Substituenten trägt, kann diesen in der 2-, der 3- oder der 4-Position tragen. Bevorzugt sind die 3- und die 4-Position, besonders bevorzugt ist die 4-Position. Trägt der Phenylrest zwei Substituenten, so können diese beispielsweise 2,3-, 2,4-, 3,4- oder 3,5-ständig sein. Bevorzugt sind sie 2,4- oder 3,4-ständig. Ein Naphthylrest kann ein 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylrest sein, bevorzugt ist ein 2-Naphthylrest. In Phenylethyl- und Pyridylethylresten kann der Phenyl- bzw. Pyridylrest 1-ständig oder 2-ständig sein, bevorzugt ist er 2-stän-

dig.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in verschiedenen tautomeren Formen und in verschiedenen stereoisomeren Formen vorliegen. Die vorliegende Erfindung umfaßt nicht nur die Verwendung aller tautomeren Formen, sondern auch die aller stereoisomeren Formen, also z. B. die von reinen Enantiomeren, von Enantiomergemischen und Racematen, von reinen Diastereomeren und Diastereomergemischen.

X steht bevorzugt für O oder NH.

Bevorzugt steht R für Wasserstoff.

R<sup>1</sup> steht bevorzugt für Wasserstoff.

R<sup>2</sup> steht bevorzugt für Wasserstoff. Steht R<sup>2</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, so sind Acetyl, i-Butyryl und Pivaloyl bevorzugt.

R<sup>3</sup> steht bevorzugt für (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyloxy, Phenyloxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino oder für den Rest —COR<sup>11</sup>. Besonders bevorzugt steht R<sup>3</sup> für (C<sub>5</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyloxy, Amino oder den Rest —COR<sup>11</sup>, wobei das in R<sup>11</sup> enthaltene R<sup>14</sup> für Benzyloxycarbonyl steht und das in R<sup>11</sup> enthaltene R<sup>13</sup> für Methyl, Isopropyl oder Benzyl steht.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bekannt und können nach oder analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden. Synthesemethoden für Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I sind z. B. die Methode von Gabriel-Isay oder die Taylor-Methode (siehe z. B. D. J. Brown, Fused Pyrimidines III, Pteridines (E.C. Taylor und A. Weissberger (Ed.), Wiley & Sons, New York)). Im einzelnen ist die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I z. B. beschrieben in der EP-A-108 890, in der Dissertationsschrift von Hermann Michael Traub (Dissertation der Universität Konstanz, Deutschland (1987)), oder in J. Med. Chem. 30 (1987), 40.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit anorganischen oder organischen Säuren Salze bilden. Geeignete Säuren für die Bildung pharmakologisch annehmbarer Säureadditionssalze sind beispielsweise: Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Naphthalindisulfonsäuren, insbesondere Naphthalindisulfonsäure(1,5), Phosphor-, Salpeter-, Schwefel-, Oxal-, Milch-, Wein-, Essig-, Salicyl-, Benzoe-, Ameisen-, Propion-, Pivalin-, Diethylessig-, Malon-, Bernstein-, Pimelin-, Fumar-, Malein-, Apfel-, Sulfamin-, Phenylpropion-, Glucon-, Ascorbin-, Isonicotin-, Methansulfon-, p-Toluolsulfon-, Zitronen- oder Adipinsäure. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können ein oder mehrere Säureäquivalente addieren. Die Säureadditionssalze können wie üblich durch Vereinigung der Komponenten, zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, hergestellt werden. Durch Anionenaustausch können Säureadditionssalze ineinander überführt werden. Verbindungen der allgemeinen Formel I, die saure Gruppen enthalten, können mit anorganischen oder organischen Basen Salze bilden. Beispielsweise für solche Salze sind z. B. Alkalimetallsalze, insbesondere Natrium- und Kaliumsalze, oder Ammoniumsalze, insbesondere solche mit organischen Resten am Ammoniumstickstoff.

Die Hemmung der NO-Freisetzung durch die Erfindungen der allgemeinen Formel I kann durch einen Aktivitätsassay bestimmt werden, der auf Arbeiten von Bredt und Snyder sowie Schmidt et al. basiert (s. D. S. Bredt und S. S. Snyder, Isolation of nitric oxide synthase, a calmodulin-requiring enzyme, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990), 682; H. H. H. W. Schmidt et al., Purification of a soluble isoform of guanylyl cyclase-activating factor synthase, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 (1991), 365). Hierbei wird für gereinigte NO-Synthase (NOS) das bei der NO-Bildung anfallende Coprodukt L-Citrullin quantitativ erfaßt. Dies geschieht durch den Einsatz von <sup>3</sup>H-radiomarkiertem L-Arginin als Substrat der Enzymreaktion, das zu <sup>3</sup>H—L-Citrullin und NO umgesetzt wird. Nach Beendigung der Enzyminkubation wird entstandenes L-Citrullin von unverbrauchtem L-Arginin mittels Ionenaustauschchromatographie aus dem Reaktionsgemisch entfernt; die durch Flüssigkeitsszintillationsmessung ermittelte <sup>3</sup>H-Aktivität entspricht dann der Menge an L-Citrullin. Einzelheiten der Durchführung sind weiter unten angegeben.

Krankheiten, die durch einen erhöhten NO-Spiegel entstehen und die somit erfindungsgemäß mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I behandelt werden können bzw. denen mit diesen vorgebeugt werden kann, sind insbesondere pathologische Blutdruckabfälle, wie sie beim septischen oder hämorrhagischen Schock, bei der Tumor- bzw. Krebstherapie mit Cytokinen oder bei der Leberzirrhose auftreten. Des weiteren entzündliche Erkrankungen, wie rheumatoide Arthritis und insbesondere Colitis ulcerosa, sowie Insulin-abhängiger Diabetes mellitus und Transplantat-Abstoßungsreaktionen.

Aber auch die folgenden Erkrankungen stehen im Zusammenhang mit einer gesteigerten Produktion von Stickstoffmonoxid und können erfindungsgemäß behandelt bzw. vorgebeugt werden. Im Bereich Herz-Kreislauf sind dies Arteriosklerose, postischämische Gewebeschäden und Infarktschäden, Reperfusionsschäden, Myokarditis auf der Grundlage einer Coxsackie-Virus-Infektion und Kardiomyopathie; im Bereich Nervensystem/Zentrales Nervensystem Neuritiden unterschiedlicher Ätiogenese (Neuritisformen), Enzephalomyelitiden, virale neurodegenerative Erkrankungen, Morbus Alzheimer, Hyperalgesie, Epilepsie und Migräne, wobei die Behandlung bzw. Vorbeugung des Morbus Alzheimer ausgenommen ist, wenn R<sup>3</sup> in der allgemeinen Formel I für Hydroxy steht; im Bereich Niere akutes Nierenversagen sowie Nephritiden unterschiedlicher Ätiogenese, speziell Glomerulonephritis.

Außerdem sind auch Behandlungen im Bereich des Magens und des Uterus/der Plazenta sowie eine Beeinflussung der Motilität der Spermien Anwendungsgebiete für die Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre pharmakologisch annehmbaren Salze können als Hilfsstoffe in biochemischen und pharmakologischen Untersuchungen in der Forschung und in Diagnoseverfahren eingesetzt werden, und sie können am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Heilmittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines Salzes davon, neben

üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Zusatzstoffen, enthalten.

Die Heilmittel können oral, z. B. in Form von Pillen, Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatine-kapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z. B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z. B. in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen, oder perkutan, z. B. in Form von Salben oder Tinkturen, erfolgen.

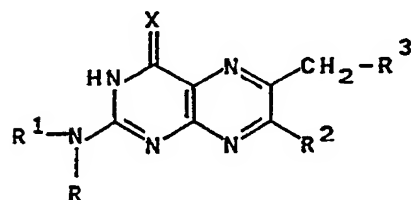
Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z. B. Füllstoffe, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-Mittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihrer pharmakologisch annehmbaren Salze und noch andere therapeutisch wirksame Stoffe enthalten.

Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind beispielsweise:  $\beta$ -Rezeptorenblocker, wie z. B. Propranolol, Pindolol, Metoprolol; Vasodilatoren, wie z. B. Carbocromen; Beruhigungsmittel, wie z. B. Barbitursäurederivate, 1,4-Benzodiazepine und Meprobamat; Diuretika, wie z. B. Chlorothiazid; das Herz tonisierende Mittel, wie z. B. Digitalispräparate; blutdrucksenkende Mittel, wie z. B. Hydralazin, Dihydralazin, Ramipril, Prazosin, Clonidin, Rauwolfia-Alkaloide; Mittel, die den Fettsäurespiegel im Blut senken, wie z. B. Bezafibrat, Fenofibrat; Mittel für die Thromboseprophylaxe, wie z. B. Phenprocoumon; entzündungshemmende Substanzen, wie etwa Corticosteroide, Salicylate oder Propionsäurederivate, wie beispielsweise Ibuprofen; Antibiotika, wie z. B. Penicilline oder Cephalosporine; NO-Donoren, wie z. B. organische Nitrate, Sydnominine oder Furoxane.

Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen ist bei oraler Verabreichung pro menschlichem Individuum eine Tagesdosis von etwa 0,5 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 20 mg, angemessen. Auch bei anderen Applikationsformen liegt die Tagesdosis, in ähnlichen Mengenbereichen, d. h. im allgemeinen ebenfalls bei 0,5 bis 100 mg/Mensch. Die Tagesdosis kann in mehrere, z. B. 2 bis 4, Teilverabreichungen aufgeteilt werden.

Zur Herstellung der pharmazeutischen Präparate können pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatine-kapseln kann man z. B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatine-kapseln und Suppositorien sind z. B. Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich z. B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen eignen sich z. B. Wasser, Alkohole, Glycerin, Polyole oder pflanzliche Öle.

Für verschiedene Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I sind bisher keine pharmakologischen Wirkungen oder medizinischen Verwendungen bekannt gewesen. Für solche Verbindungen gibt die vorliegende Erfindung die erste medizinische Indikation an. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I,



(I)

in der

X für O, NH oder N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl steht;

R für Wasserstoff steht und

R¹ für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl steht oder R und R¹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Dimethylaminomethylenaminogruppe bilden;

R² für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy oder Amino steht;

R³ für den Rest -OR⁴, -NR⁵R⁶ oder -S(O)<sub>m</sub>R⁷, wobei m für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht, steht;

R⁴ für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, Cyclohexyl, Benzyl, unsubstituiertes oder durch Chlor oder den Rest -COR⁸ substituiertes Phenyl, unsubstituiertes oder am Stickstoff durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylreste substituiertes Aminocarbonylmethyl, 2-Methoxyethyl, den (2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl-Rest oder den Rest -COR⁹ steht;

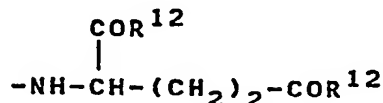
R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Chlorethyl, Benzyl, Pyridylmethyl, Phenylethyl, Pyridylethyl oder Acetyl steht;

R⁶ unabhängig von der Bedeutung von R⁵ für die für R⁵ angegebenen Bedeutungen steht oder, wenn R⁵ für Wasserstoff oder Methyl steht, auch für Cyclohexyl, 3-(2-Ethoxyethoxy)propyl, Benzyl, das am Phenylring ein oder zwei Chloratome oder den Rest -COR¹⁰ trägt, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, den Rest -COR¹⁰ oder den Rest -(CH₂)<sub>4</sub>-COR¹⁰ steht;

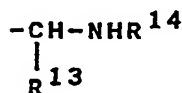
R⁷ für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Benzyl, unsubstituiertes oder durch Chlor, den Rest -COR⁸ oder den Rest -CO-O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiertes Phenyl oder für Naphthyl steht;

R⁸ für Hydroxy, Methoxy, Amino oder R¹⁰ steht;

R<sup>9</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>)-Alkoxy oder R<sup>11</sup> steht;  
R<sup>10</sup> für den Rest



steht;  
R<sup>11</sup> für den Rest



steht;

R<sup>12</sup> für Hydroxy oder (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>)-Alkoxy steht;

R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Benzyl steht;

R<sup>14</sup> für Wasserstoff oder Benzyloxycarbonyl steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze, wobei aber Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>3</sup> für Hydroxy steht, ausgeschlossen sind, als pharmakologische Wirkstoffe. Für bevorzugte solche Pteridin-Derivate gilt das oben Gesagte entsprechend.

Die folgenden Beispiele geben Verbindungen der allgemeinen Formel I an, die erfindungsgemäß eingesetzt werden können. In den Beispielen werden folgende Abkürzungen verwendet:

Me = Methyl

Et = Ethyl

iPr = Isopropyl

iBu = Isobutyl

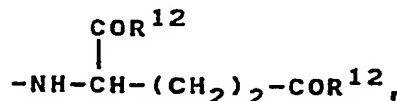
tBu = tert-Butyl

Ph = Phenyl

Py = 2-Pyridyl

Z = Benzyloxycarbonyl

Ph-4-COOH, Ph-4-Cl und entsprechende Angaben bedeuten einen Phenylrest, der in der 4-Position durch den Rest -COOH bzw. durch Chlor bzw. durch die im jeweiligen Beispiel angegebene Gruppe substituiert ist. R<sup>10a</sup>, R<sup>10b</sup> und R<sup>10c</sup> stehen für den Rest der Formel



wobei im Fall R<sup>10a</sup> der Rest R<sup>12</sup> für Hydroxy, im Fall R<sup>10b</sup> der Rest R<sup>12</sup> für Ethoxy und im Fall R<sup>10c</sup> der Rest R<sup>12</sup> für Methoxy steht.

R<sup>a</sup> steht für den (2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl-Rest (D-Form).

In den Beispielen Nr. 1 bis 109 steht R in der allgemeinen Formel I für Wasserstoff.

Nr.	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
1	O	H	H	OH	5
2	O	tBuCO	H	OH	
3	O	H	OH	OMe	
4	O	H	H	OH	10
5	O	H	H	OEt	
6	O	H	H	OiPr	
7	O	H	H	OiBu	15
8	O	H	H	OtBu	
9	O	H	H	OPh	
10	O	H	H	O-(Ph-4-COOH)	20
11	O	H	H	O-(Ph-4-COOMe)	
12	O	H	H	O-(Ph-4-COR <sup>10a</sup> )	
13	O	H	H	O-n-Octyl	25
14	O	H	H	O-n-Decyl	
15	O	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	30
16	O	H	H	OCOMe	
17	O	MeCO	H	OCOMe	
18	O	H	H	OCOtBu	35
19	O	tBuCO	H	OCOtBu	
20	O	H	H	OCOCH <sub>2</sub> OH	
21	O	H	H	OCOCH(Me)-NHZ	40
22	O	H	H	OCOCH(iPr)-NHZ	
23	O	H	H	OCOCH(CH <sub>2</sub> Ph)-NHZ	
24	O	H	H	OCOCF <sub>3</sub>	45
25	O	H	H	OCOOEt	
27	O	H	H	NHMe	
28	O	H	H	NMe <sub>2</sub>	50
29	O	H	H	NH-CH <sub>2</sub> -(Ph-4-COR <sup>10a</sup> )	
30	O	H	H	NH-CH <sub>2</sub> -(Ph-4-COR <sup>10b</sup> )	

55

60

65

	Nr.	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
5	31	O	tBuCO	H	N(Me)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Py
	32	O	tBuCO	H	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Py) <sub>2</sub>
	33	O	tBuCO	H	N(CH <sub>2</sub> -Py) <sub>2</sub>
10	34	O	H	H	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>
	35	O	H	H	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Cl) <sub>2</sub>
	36	O	H	H	NH-COR <sup>10a</sup>
15	37	O	H	H	SMe
	38	O	H	H	SEt
	39	O	H	H	S-n-Propyl
20	49	O	H	H	S-n-Butyl
	41	O	H	H	S-(Ph-4-CO-O-CO <sub>i</sub> Bu)
	42	O	H	H	S-(Ph-4-COOH)
25	43	O	H	H	S-(Ph-4-COOMe)
	44	O	H	H	S-(Ph-4-COR <sup>10a</sup> )
	45	O	H	H	S-(Ph-4-COR <sup>10b</sup> )
30	46	O	H	H	S(O) <sub>2</sub> Me
	47	O	tBuCO	H	S(O) <sub>2</sub> Me
35	48	NH	H	H	OH
	49	NH	H	Me	OH
	50	NH	H	OMe	OH
40	51	NH	H	OH	OH
	52	NH	H	H	OMe
	53	NH	H	H	OEt
45	54	NH	H	H	O-n-Propyl
	55	NH	H	H	O <sub>i</sub> Pr
	56	NH	H	H	O-n-Butyl
50	57	NH	H	H	O <sub>i</sub> Bu
	58	NH	H	H	O <sub>t</sub> Bu
	59	NH	H	H	O-n-Octyl
55	60	NH	H	H	O-n-Decyl



Nr.	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
61	NH	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	5
62	NH	H	H	O-Cyclohexyl	
63	NH	H	H	O-CH <sub>2</sub> Ph	
64	NH	H	H	OPh	10
65	NH	H	H	O-(Ph-4-Cl)	
66	NH	H	H	O-(Ph-4-COOH)	
67	NH	H	H	O-(Ph-4-CONH <sub>2</sub> )	15
68	NH	H	H	O-(Ph-4-COR <sup>10a</sup> )	
69	NH	H	H	O-(Ph-4-COR <sup>10b</sup> )	
70	NH	H	H	O-R <sup>a</sup>	20
71	NH	H	H	OCOMe	
72	NH	COMe	H	OCOMe	
73	NH	H	H	OCOCH <sub>2</sub> OH	25
74	NH	H	H	OCOCH(Me)-NHZ	
75	NH	H	H	OCH <sub>2</sub> CONEt <sub>2</sub>	
76	NH	H	H	NH <sub>2</sub>	30
77	NH	H	H	NHMe	
78	NH	H	H	NMe <sub>2</sub>	
79	NH	H	NH <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	35
80	NH	H	H	NEt <sub>2</sub>	
81	NH	H	H	NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	40
82	NH	H	H	NH-CH <sub>2</sub> (Ph-4-COR <sup>10a</sup> )	
83	NH	H	H	NH-CH <sub>2</sub> (Ph-4-COR <sup>10b</sup> )	
84	NH	H	H	N(Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -COR <sup>10a</sup>	45
85	NH	H	H	N(Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -COR <sup>10b</sup>	
86	NH	H	H	N(Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -COR <sup>10c</sup>	
87	NH	H	H	NH-CH <sub>2</sub> -(2,4-Dichlorophenyl)	50
88	NH	H	H	NH-CH <sub>2</sub> -(3,4-Dichlorophenyl)	
89	NH	H	H	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OEt	
90	NH	H	H	NH-Cyclohexyl	55

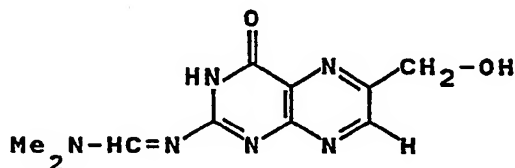
60

65

Nr.	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
91	NH	H	H	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>
92	NH	H	H	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Cl) <sub>2</sub>
93	NH	H	H	NH-CO <i>i</i> Pr
94	NH	H	H	SMe
95	NH	H	H	SCH <sub>2</sub> Ph
96	NH	H	H	SPh
97	NH	H	H	S-(Ph-4-COOH)
98	NH	H	H	S-(Ph-4-COOMe)
99	NH	H	H	S-(Ph-4-COOEt)
100	NH	H	H	S-(Ph-4-Cl)
101	NH	H	H	S(O)-(Ph-4-Cl)
102	NH	H	H	S(O) <sub>2</sub> -(Ph-4-Cl)
103	NH	H	H	S-(Ph-4-CO-O-CO <i>i</i> Bu)
104	NH	H	H	S-(Ph-4-COR <sup>10a</sup> )
105	NH	H	H	S-(Ph-4-COR <sup>10b</sup> )
106	NH	H	H	S-(2-Naphthyl)
107	NCOMe	MeCO	H	OCOMe
108	NCOMe	MeCO	H	N(COMe) <sub>2</sub>
109	NCO <i>i</i> Pr	<i>i</i> PrCO	H	NH-CO <i>i</i> Pr

## Beispiel 110

Verbindung der Formel



## Messung der Hemmung der Aktivität gereinigter Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS)

Bei diesem Aktivitätsassay wird das bei der Bildung von NO durch gereinigte NOS anfallende Koprodukt L-Citrullin quantitativ erfaßt. Als Substrat der Enzymreaktion wird <sup>3</sup>H-radiomarkiertes L-Arginin eingesetzt, das zu <sup>3</sup>H-L-Citrullin und NO umgesetzt wird. Nach Beendigung der Enzyminkubation wird entstandenes L-Citrullin von unverbrauchtem L-Arginin mittels Ionenaustauschchromatographie aus dem Reaktionsgemisch entfernt; die durch Flüssigkeitsszintillation gemessene 3 H-Aktivität entspricht dann der Menge an L-Citrullin, die ein direktes Maß für die Aktivität der NOS ist.

Das Grundmedium für die Durchführung der Enzymreaktion ist TE-Puffer (Triethanolamin, EDTA, pH 7,0). Das Endvolumen jeder Inkubation beträgt 100 µl. Das Reaktionsgemisch wird erhalten, indem die folgenden 6 Komponenten auf Eis gemischt werden:

1. "REA-Mix" (pH 7,0), der Triethanolamin, Calciumchlorid, Magnesiumchlorid, EDTA, L-Arginin, Calmodulin und Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) enthält;
2. frisch zubereitete Stammlösung von β-Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat, reduzierte Form (NADPH);

3. (6R)-5,6,7, 8-Tetrahydro-L-Biopterin-Dihydrochlorid-Stammlösung (BH<sub>4</sub>) oder — für Versuche ohne BH<sub>4</sub> — statt dessen TE-Puffer;
4. gereinigte NO-Synthase aus Schweinekleinhirn oder aus Schweineleber;
5. L-[2,3,4,5-<sup>3</sup>H]-Arginin-Hydrochlorid-Stammlösung (1,5-2,6 TBq/mmol);
6. zu testende Substanz.

5

Die finalen Konzentrationen der Komponenten im Inkubationsvolumen von 100 µl sind:  
 Triethanolamin 50 mM, EDTA 0,5 mM, CaCl<sub>2</sub> 226 µM, MgCl<sub>2</sub> 477 µM, L-Arginin 50 µM, Calmodulin 0,5 µM, FAD 5 µM, NADPH 1 mM, BH<sub>4</sub> (wenn zugesetzt) 2 µM, zu testende Substanz 100 µM. Nach dem Mischen der Komponenten auf Eis wird der Reaktionsansatz sofort in einem Wasserbad bei 37°C für 15 Minuten inkubiert. Nach dieser Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von 900 µl eiskaltem "Stoppuffer" (20 mM Natriumacetat, 2 mM EDTA, pH 5,5) abgestoppt und der Ansatz (Gesamtvolumen jetzt 1,0 ml) auf Eis gestellt. Zur Abtrennung des nicht umgesetzten <sup>3</sup>H—L-Arginins wird das Gemisch auf eine Ionenaustauschersäule mit 0,8 ml Dowex AG 50 WX-8 (100-200 mesh) gegeben, die zuvor mit 2 ml Stoppuffer gespült und äquilibriert wurde. Nach dem Auftragen der Probe wird die Säule zweimal mit je 1 ml Wasser eluiert. Der Durchlauf der Probe und das Eluat werden in Szintillationsgefäßen aufgefangen und gereinigt (Gesamtvolumen 3 ml). Zu den 3 ml wässriger Meßlösung werden 9 ml Szintillator-Lösung gegeben und die homogene Mischung wird in einem Flüssigszintillationszähler Tricarb 2500 TR (Packard) 1 Minute pro Probe gemessen. Die mit der zu testenden Substanz gefundene Aktivität wird in Prozent der Aktivität der Kontrolle angegeben. Jede Substanz wird in einer Konzentration von 100 µM in Anwesenheit von 2 µM Tetrahydrobiopterin auf antagonistische Wirkung sowie in Abwesenheit von Tetrahydrobiopterin auf agonistische Wirkung auf die NOS getestet. Alle Inkubationen werden in Triplikaten angesetzt. Jeder Versuch wird dreimal mit verschiedenen Enzympräparationen wiederholt. Einige Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle angegeben.

10

15

20

Verbindung des Beispiels	Enzym aus	Citrullin-Bildung (% der Kontrolle)
-----------------------------	-----------	--

25

1	Schweinehirn	61,7
21	Schweinehirn	60,8
23	Schweinehirn	2,5
37	Schweinehirn	22,9
60	Schweinehirn	26,2
76	Schweineleber	22,4

30

35

40

#### Beispiel A

Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro Kapsel

45

	pro Kapsel
Wirkstoff	100 mg
aus Kokosfett fraktioniertes Triclycerid-Gemisch	400 mg
Kapselinhalt	500 mg

50

55

60

65

## Beispiel B

Injektionslösung, enthaltend 2,0 mg Wirkstoff pro ml

	pro ml
Wirkstoff	2,0 mg
Polyethylenglycol 400	5,0 mg
Natriumchlorid	2,7 mg
Wasser zu Injektionszwecken	ad 1 ml

## Beispiel C

Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoff pro 5 ml

	pro 100 ml Emulsion
Wirkstoff	1,2 g
Neutralöl	q.s.
Natriumcarboxymethylcellulose	0,6 g
Polyoxyethylen-stearat	q.s.
Glycerin rein	0,2 bis 2,0 g
Geschmacksstoff	q.s.
Wasser (entsalzt oder destilliert)	ad 100 ml

## Beispiel D

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Suppositorium

	pro Suppositorium
Wirkstoff	40 mg
Suppositoriengrundmasse	ad 2 g

Beispiel E

Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Tablette

	pro Tablette	
Wirkstoff	40 mg	5
Lactose	600 mg	
Maisstärke	300 mg	10
lösliche Stärke	20 mg	
Magnesiumstearat	40 mg	15
	<hr/>	
	1000 mg	

Beispiel F

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro Dragee

	pro Dragee	
Wirkstoff	50 mg	25
Maisstärke	100 mg	
Lactose	60 mg	30
sec. Calciumphosphat	30 mg	
lösliche Stärke	5 mg	
Magnesiumstearat	10 mg	35
kolloidale Kieselsäure	5 mg	
	<hr/>	
	260 mg	40

Beispiel G

Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatine kapseln eignen sich die folgenden Rezepturen

a) Wirkstoff	100 mg	
Maisstärke	300 mg	50
	<hr/>	
	400 mg	
b) Wirkstoff	140 mg	55
Milchzucker	180 mg	
Maisstärke	180 mg	
	<hr/>	
	500 mg	60

65

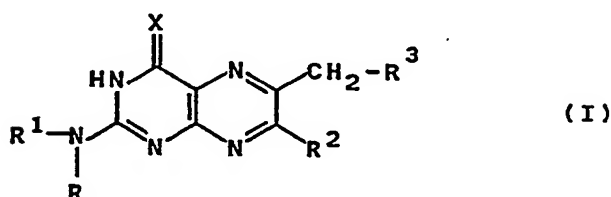
## Beispiel H

Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20 Tropfen)

Wirkstoff	10 g
Benzoessäuremethylester	0,07 g
Benzoessäureethylester	0,03 g
Ethanol 96 %ig	5 ml
entmineralisiertes Wasser	ad 100 ml

## Patentansprüche

## 1. Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I,



in der

X für O, NH oder N-(C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl steht;

R für Wasserstoff steht und

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl steht oder R und R<sup>1</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Dimethylaminomethylenaminogruppe bilden;

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy oder Amino steht;

R<sup>3</sup> für den Rest —OR<sup>4</sup>, —NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> oder —S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, wobei m für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht, steht;

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyl, Cyclohexyl, Benzyl, unsubstituiertes oder durch Chlor oder den Rest —COR<sup>8</sup> substituiertes Phenyl, unsubstituiertes oder am Stickstoff durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkylreste substituiertes Aminocarbonylmethyl, 2-Methoxyethyl, den (2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl-Rest oder den Rest —COR<sup>9</sup> steht;

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Chlorethyl, Benzyl, Pyridylmethyl, Phenylethyl, Pyridylethyl oder Acetyl steht;

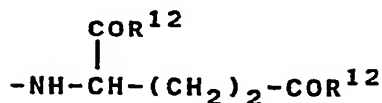
R<sup>6</sup> unabhängig von der Bedeutung von R<sup>5</sup> für die für R<sup>5</sup> angegebenen Bedeutungen steht oder, wenn R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht, auch für Cyclohexyl, 3-(2-Ethoxyethoxy)propyl, Benzyl, das am Phenylring ein oder zwei Chloratome oder den Rest —COR<sup>10</sup> trägt, (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, den Rest —COR<sup>10</sup> oder den Rest —(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>—COR<sup>10</sup> steht;

R<sup>7</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl, Benzyl, unsubstituiertes oder durch Chlor, den Rest —COR<sup>8</sup> oder den Rest —CO—O—CO—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiertes Phenyl oder für Naphthyl steht;

R<sup>8</sup> für Hydroxy, Methoxy, Amino oder R<sup>10</sup> steht;

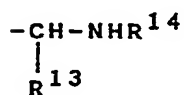
R<sup>9</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>)-Alkoxy oder R<sup>11</sup> steht;

R<sup>10</sup> für den Rest



steht;

R<sup>11</sup> für den Rest



steht;

R<sup>12</sup> für Hydroxy oder (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>)-Alkoxy steht;

R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Benzyl steht;

R<sup>14</sup> für Wasserstoff oder Benzyloxycarbonyl steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, die durch einen erhöhten Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R für Wasserstoff steht und X für O oder NH steht.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht.

4. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyloxy, Phenyloxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino oder den Rest —COR<sup>11</sup> steht, bevorzugt für (C<sub>5</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyloxy, Amino oder den Rest —COR<sup>11</sup>, in dem das in R<sup>11</sup> enthaltene R<sup>14</sup> für Benzyloxycarbonyl und das in R<sup>11</sup> enthaltene R<sup>13</sup> für Methyl, Isopropyl oder Benzyl steht.

5. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung pathologischer Blutdruckabfälle, insbesondere beim septischen Schock und der Tumorthherapie mit Cytokinen.

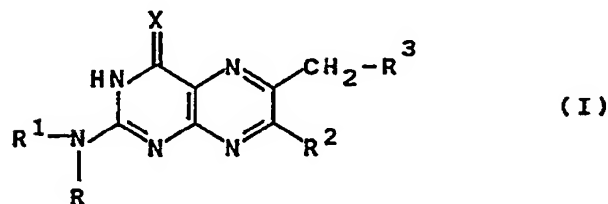
6. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von entzündlichen Erkrankungen, insbesondere Colitis ulcerosa.

7. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Infarktschäden und/oder Reperfusionsschäden.

8. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Transplantat-Abstoßungsreaktionen.

9. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des Nervensystems aus der Reihe Morbus Alzheimer, Epilepsie und Migräne, wobei aber die Behandlung bzw. Vorbeugung des Morbus Alzheimer durch Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgenommen ist, in der R<sup>3</sup> für Hydroxy steht.

10. Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I,



in der

X für O, NH oder N-(C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl steht;

R für Wasserstoff steht und

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl steht oder R und R<sup>1</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Dimethylaminomethylenaminogruppe bilden;

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Hydroxy, Methoxy oder Amino steht;

R<sup>3</sup> für den Rest —OR<sup>4</sup>, —NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> oder —S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, wobei m für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht, steht;

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyl, Cyclohexyl, Benzyl, unsubstituiertes oder durch Chlor oder den Rest —COR<sup>8</sup> substituiertes Phenyl, unsubstituiertes oder am Stickstoff durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkylreste substituiertes Aminocarbonylmethyl, 2-Methoxyethyl, den (2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl-Rest oder den Rest —COR<sup>9</sup> steht;

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Chlorethyl, Benzyl, Pyridylmethyl, Phenylethyl, Pyridylethyl oder Acetyl steht;

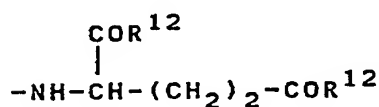
R<sup>6</sup> unabhängig von der Bedeutung von R<sup>5</sup> für die für R<sup>5</sup> angegebenen Bedeutungen steht oder, wenn R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht, auch für Cyclohexyl, 3-(2-Ethoxyethoxy)propyl, Benzyl, das am Phenylring ein oder zwei Chloratome oder den Rest —COR<sup>10</sup> trägt, (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, den Rest —COR<sup>10</sup> oder den Rest —(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>—COR<sup>10</sup> steht;

R<sup>7</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl, Benzyl, unsubstituiertes oder durch Chlor, den Rest —COR<sup>8</sup> oder den Rest —CO—O—CO—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiertes Phenyl oder für Naphthyl steht;

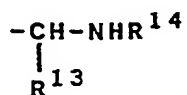
R<sup>8</sup> für Hydroxy, Methoxy, Amino oder R<sup>10</sup> steht;

R<sup>9</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>)-Alkoxy oder R<sup>11</sup> steht;

R<sup>10</sup> für den Rest



R<sup>11</sup> für den Rest



steht;

10 R<sup>12</sup> für Hydroxy oder (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>)-Alkoxy steht;

R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Benzyl steht;

R<sup>14</sup> für Wasserstoff oder Benzyloxycarbonyl steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze, wobei aber Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>3</sup> für Hydroxy steht, ausgeschlossen sind, als pharmakologische Wirkstoffe.